

Терпены и их применение в клинической практике

В.А. Шадеркина¹, И.А. Шадеркин²

¹Урологический информационный портал Uroweb.ru

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Сведения об авторах:

Шадеркина В.А. – научный редактор Uroweb.ru, e-mail: viktorishade@uroweb.ru; ORCID 0000-0002-8940-4129

Shaderkina V.A. – scientific editor Uroweb.ru, e-mail: viktorishade@uroweb.ru; ORCID 0000-0002-8940-4129

Шадеркин И.А. – заведующий лабораторией электронного здравоохранения Института цифровой медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: info@uroweb.ru; ORCID 0000-0001-8669-2674

Shaderkin I.A. – Head of the e-Health Laboratory at the Institute of Digital Medicine I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, e-mail: info@uroweb.ru; ORCID 0000-0001-8669-2674

ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ТЕРПЕНОВ

Терпены представляют собой подкласс непредельных углеводородов с общей формулой $(C_5H_8)_n$, где $n > 2$. Углеводород с эмпирической формулой C_5H_8 , носящий официальное «структурное» название 2-метилбута-1,3-диен, известен как изопрен. По сути, терпены представляют собой полимеры изопрена с низкой степенью полимеризации. С увеличением числа изопреновых остатков в молекуле (степени полимеризации) свойства соединения меняются радикально.

Однако в живой природе наиболее часто встречаются не полимеры изопрена, а их кислородзамещенные производные, которые в настоящее время носят название «терпеноиды».

Понятие «кислородзамещенное производное» с точки зрения органической химии крайне расплывчато. Таким производным может быть и спирт, причем как простой, так и многоатомный, и кетон, и альдегид, простой эфир, и сложный эфир. Таким образом получается огромная (известно более 10000 представителей) крайне разнообразная по своим физическим, химическим, фармакологически свойствам группа химических соединений, которую объединяют два признака:

- состав исключительно из атомов углерода, водорода и кислорода;
- наличие в структуре изопреновых фрагментов, связанных меж-

ду собой по типу «голова к хвосту».

Количество этих изопреновых фрагментов во многом определяет свойства молекулы.

Две молекулы изопрена составляют монотерпены (монотерпеноиды). Они широко распространены в растительном мире, как компонент эфирных масел. Именно монотерпены и сложные эфиры определяют запах растений. Классическими представителями монотерпенов являются цинеол – главный компонент эвкалиптового масла и ментол – основной компонент мятного масла. Также к монотерпенам относится камфора (камфен) – бициклический кетон, содержащий два мономера изопрена. Монотерпеновые углеводороды (α -пинен, β -пинен, терпинолен, β -терпинен) очень характерны для филогенетически более древних хвойных растений, в то время как для цветковых растений более свойственны кислородсодержащие монотерпеновые альдегиды, кетоны и спирты (цитраль, линалоол, терпинеол, гераниол). Специфический запах хвойного леса связан с образованием и испарением монотерпеновых углеводородов.

Соединение трех молекул изопрена носит название секвитерпены (сесквитерпеноиды) – «полуторные» терпены. Они также входят в состав эфирных масел. Однако трехчленный изомер имеет более тяжелую молекулу, а, значит, априори, менее летуч, дает менее выраженный, но более стойкий запах. Секви-

терпенами являются фарнезол, входящий в состав эфирных масел ландыша и липы, а также выделенный из живицы сосны фарнезен.

Четырехчленные полимеры изопрена (дитерпены, диперпеноиды) – еще менее летучи, они входят в состав растительных смол. Кроме того, дитерпен витол входит в состав хлорофилла.

Шестичленные полимеры изопрена (тритерпены) имеют в своем составе 30 атомов углерода. Ввиду практически полного отсутствия летучести они не встречаются в эфирных маслах. Тритерпеноиды являются полициклическими кислотами или спиртами. Однако наибольшую известность имеют продукты их гликозидирования, уже относящиеся к классу гликозидов или сапонинов. Из тритерпеновых кислот чаще всего встречаются урсоловая, олеаноловая, кратеговая. Урсоловая кислота в сравнительно больших количествах содержится в плодах и листьях клюквы, облепихи, брусники, коже яблок. Кратеговая кислота выявлена в плодах боярышника.

Восьмичленные полимеры (тетратерпены, тетратерпеноиды) включают одну единственную структурную группу – каротиноиды. Это природные пигменты желтого, оранжевого, красного цветов, синтезируемые высшими растениями, что обуславливает соответствующую окраску их цветов и плодов.

Более высокомолекулярные соединения изопрена, носящие

название политерпенов и политерпеноидов, известны как гуттаперча и природный каучук.

ПРИМЕНЕНИЕ ТЕРПЕНОВ В МЕДИЦИНЕ

Все монотерпены в той или иной степени обладают антисептическим, противовоспалительным и спазмолитическим действием. Отдельные представители могут иметь седативный, аналептический, отхаркивающий, мочегонный эффект. Это обуславливает их применение в клинической практике по самым разнообразным показаниям.

К общеизвестным и давно применяемым препаратам на основе терпенов относятся: валидол (действующее вещество – ментол), камфора (действующее вещество – камфен), скипидар (смесь терпеновых углеводородов, в которой доминируют α - и β -пинены).

Кроме того, терпеноидами и их производными являются: ретинол (витамин А), холекальциферол и альфакальцидол (витамин D и его активные метаболиты), токоферол (витамин E).

Ввиду большого разнообразия фармакологических эффектов в сочетании с низкой токсичностью, интерес исследователей к терпенам и их производным сохраняется и в настоящее время. Причем области фармакологического применения этих химических соединений иногда рассматриваются самые экзотические. Рассмотрим наиболее интересные результаты последних исследований.

Имеются публикации о потенцировании противомикробного эффекта при совместном назначении антибактериальных средств и препаратов на основе терпенов. В частности, такой эффект показан в отношении противотуберкулезной терапии и лечения лейшманиоза [1,2].

Saito A. и соавт. в эксперименте на мышцах показали противомаларийную активность секвитерпена неролидола [3].

A. Kudryavtseva и соавт. отмечают, что большое количество терпенов и терпеноидов «обладает потенциальными геропротекторными и противораковыми свойствами». Авторы изучали свойства экстракта пихты и выявили эти эффекты *in vitro* на нормальных и опухолевых клеточных линиях [4]. На потенциальную противоопухолевую активность терпеноидов и флавоноидов указывают также в своем обзоре J.N. Nwodo и соавт. [5].

Обширное применение находит противовоспалительный и анальгезирующий эффект терпенов. В одном из ранних исследований, представленном Y. Han, терпены, выделенные из гинкго-билоба, в эксперименте на мышцах оказались по противовоспалительной активности соизмеримыми с индометацином. В качестве модели был избран острый артрит, спровоцированный антигенами *C. albicans* [6].

В последнее время большинство исследователей склоняется к использованию терпенов в качестве дополнительного компонента противовоспалительной терапии, что позволяет уменьшить дозу нестероидного противовоспалительного средства, а, значит, повысить безопасность терапии. Перспективным считается создание трансдермальных систем на основе терпена и противовоспалительного средства.

В 2006 году было опубликовано оригинальное исследование, посвященное резорбтивному эффекту терпенов при их местном применении [7]. В целом через неповрежденную кожу терпены проникают очень плохо, особенно α -пинен. Однако при воздействии слабого электрического тока ситуация меняется. Согласно публикациям B. Nokhodchi и соавт., C. Arunkumar и соавт. терпены, в частности, гераниол, ментол и тимол, способны усиливать йонофорез диклофенака натрия, что может быть использовано в практике физиотерапии воспалительных заболеваний опорно-двигательной системы [8,9].

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТЕРПЕНОВ В УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Целый пласт исследований посвящен применению препаратов на основе терпенов для лечения заболеваний органов мочеполовой системы.

В 2013 году был опубликован метаанализ, демонстрирующий яркий литокинетический эффект лекарственных средств на основе терпенов [10]. И именно этот эффект терпенов считается наиболее востребованным в современной урологии.

В отечественной урологической практике до настоящего времени был известен единственный препарат на основе терпенов, по которому было проведено два рандомизированных плацебо-контролируемых исследования в 1992 и 2010 годах. Был продемонстрирован высокий литокинетический эффект этого препарата в отношении конкрементов мочеочника – 78% и 67,9%, что достоверно превышает вероятность самостоятельного отхождения аналогичных конкрементов в контрольных группах – 52% и 50% в группах, получавших плацебо [11,12]. Вышеупомянутые исследования различались тем, что в одном из них терпены назначались пациентам, перенесшим дистанционную ударно-волновую литотрипсию камня почки.

Вероятность самостоятельного отхождения камня находится в обратной зависимости от его размера. Согласно результатам проспективного исследования, проведенного G. Faragi и соавт., при наличии в нижней трети мочеочника небольшого по размеру конкремента (не более 3,3 мм), эффективность литокинетической терапии с применением препаратов на основе терпенов достигает 96% [13].

По данным НИИ урологии вероятность самостоятельного отхождения камня мочеочника вне

зависимости от его локализации на фоне приема терпенов составляет 73%. При локализации конкремента в нижней трети мочеточника вероятность его самостоятельного отхождения на фоне назначения комплексной терапии, включающей препараты на основе терпенов возрастает до 83%. При традиционной терапии, включающей дротаверин и ненаркотический анальгетик, самостоятельно отходят 32% конкрементов мочеточника и 51% камней при локализации в нижней его трети. Применение препаратов на основе терпенов особенно целесообразно после дистанционной литотрипсии. При локализации в нижней трети мочеточника на фоне назначения комплексной терапии самостоятельно отходят 80% каменных дорожек [14].

В ходе вышеуказанного исследования, на фоне трехнедельного курса литокинетической терапии, достоверно увеличился диурез и, соответственно, снизилась относительная плотность мочи ($1015,9 \pm 3,0$ до $1012 \pm 6,9$), однако реакция мочи и почечная экскреция солей не претерпели достоверных изменений [14]. Данное свойство является важной особенностью, отличающей мочегонный эффект терпенов от других диуретиков как растительных, так и синтетических.

Способность длительно поддерживать низкую плотность мочи без риска развития электролитных нарушений и расстройства фосфорно-кальциевого обмена позволяет рассматривать препараты на основе терпенов в качестве средства для метафилактики всех форм нефролитиаза.

Литокинетический эффект терпенов реализуется достаточно быстро. У 72,3% пациентов, перенесших дистанционную ударно-волно-

вую литотрипсию камня почки, полное освобождение мочевых путей от фрагментов разрушенных конкрементов произошло в течение первых 5 суток послеоперационного периода. А через 14 суток терапии полное отхождение фрагментов камней отмечено у 84,6% больных. В контрольной группе процесс самостоятельного отхождения фрагментов разрушенного камня оказался более длительным. В течение первых 5 суток от фрагментов разрушенного камня избавились лишь 40,8% пациентов, в течение 14 суток – 51,0% больных [15].

Наряду с литокинетическим эффектом препараты на основе терпенов продемонстрировали нефропротективный эффект при диабетической нефропатии [16], а также выраженный анальгетический эффект при синдроме газовой боли, соизмеримый со среднетерапевтической дозой индометацина [17].

РЕНОТИНЕКС®: СОСТАВ И СВОЙСТВА

В настоящее время на отечественном фармакологическом рынке появился новый продукт на основе терпенов – Ренотинекс®, производитель ООО «Полярис». В состав препарата входят шесть типов терпенов: пинен, камфен, борнеол, анетол, фенхон, цинеол. Все эти действующие вещества находятся в строго определенном количественном соотношении, что в целом не характерно для классических фитотерапевтических средств. Определенность и стабильность химического состава позволяет сочетать положительные качества, свойственные синтетическим лекарственным средствам, в частности, предсказуемость и контролируемость эффекта, с положительными свойствами фитопре-

паратов, такими как многогранность эффекта и благоприятный профиль безопасности. Ренотинекс® в своем составе дополнительно имеет альфа-токоферола ацетат (витамин Е).

Основными механизмами действия витамина Е являются стабилизация клеточных мембран и антиоксидантное действие. Эти эффекты и определяют его нефропротективное действие при дисметаболических нефропатиях и мочекаменной болезни. Кроме того, у токоферола выявлен умеренный, но клинически значимый гипокальциемический эффект, востребованный при кальций-оксалатном и кальций-фосфатном нефролитиазе.

Согласно современным представлениям, комплексная терапия оксалатного нефролитиаза, наряду с хирургическими методами удаления или разрушения конкрементов, включает в себя гипооксалатную диету, обильное питье, иногда в сочетании с растительными диуретиками, а также использование мембраностабилизаторов и антиоксидантов.

ВЫВОДЫ

Таким образом, новый отечественный продукт Ренотинекс® может быть рекомендован при камнях мочеточника любой локализации и любого химического состава, если их размер позволяет надеяться на самостоятельное отхождение, а также после литотрипсии для облегчения отхождения фрагментов разрушенных конкрементов. Метаболические эффекты Ренотинекса® позволяют рекомендовать его для длительной метафилактики фосфатного, уратного и, особенно, кальций-оксалатного нефролитиаза. ■

Ключевые слова: фитопрепараты, терпены, химическая структура, противовоспалительное действие, смазмитическое действие, мочекаменная болезнь, Ренотинекс®.

Key words: herbal medicine, terpenes, chemical structure, anti-inflammatory effect, smolzmitichesky action, urolithiasis, Renotinex®.

DOI 10.29188/2222-8543-2019-11-1-77-80

Резюме:

В статье описывается роль терпенов в комплексной терапии и метафилактике мочекаменной болезни. Терпены улучшают выведение мочевых камней и оказывают протективное действие на ткань почки. Ренотинекс® – новый препарат, включающий шесть терпенов и альфа-токоферол (витамин E). Витамин E умеренно снижает уровень кальция в крови. Ренотинекс® может быть рекомендован для длительной метафилактики фосфатных камней, уратного и, особенно, кальций-оксалатного нефролитиаза.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:**Terpenes and their application in clinical practice**

V.A. Shaderkina, I.A. Shaderkin

This article describes the role of the terpenes in the treatment and metaphylaxis of urolithiasis. The terpenes improve derivation of the urinary stone and protect the kidneys. The Renotinex® is new medical product. It includes six terpenes and alpha-tocopherol (vitamin E). Vitamin E reduces blood a calcium level moderately. Thus Renotinex® can be recommended for long-term metaphylaxis phosphate, uric acid, and especially calcium-oxalate nephrolithiasis.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Sieniawska E, Swatko-Ossor M, Sawicki R, Skalicka-Woźniak K, Ginalska G. Natural Terpenes Influence the Activity of Antibiotics against Isolated Mycobacterium tuberculosis. *Med Princ Pract* 2017;26(2):108-112. doi: 10.1159/000454680.
- Camargos HS, Moreira RA, Mendanha SA, Fernandes KS, Dorta ML, Alonso A. Terpenes increase the lipid dynamics in the Leishmania plasma membrane at concentrations similar to their IC50 values. *PLoS One* 2014;9(8):e104429. doi: 10.1371/journal.pone.0104429. eCollection 2014.
- Saito AY, Marin Rodriguez AA, Menchaca Vega DS, Sussmann RA, Kimura E.A., Katzin A.M. Antimalarial activity of the terpene nerolidol. *Int J Antimicrob Agents* 2016;48(6):641-646. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.08.017.
- Kudryavtseva A, Krasnov G, Lipatova A, Alekseev B, Maganova F, Shaposhnikov M, Fedorova M, et al. Effects of Abies sibirica terpenes on cancer- and aging-associated pathways in human cells. *Oncotarget* 2017(50):83744-83754. doi: 10.18632/oncotarget.13467.
- Nwodo JN, Ibezim A, Simoben CV, Ntie-Kang F. Exploring Cancer Therapeutics with Natural Products from African Medicinal Plants, Part II: Alkaloids, Terpenoids and Flavonoids. *Anticancer Agents Med Chem* 2016;16(1):108-27.
- Han Y. Ginkgo terpene component has an anti-inflammatory effect on Candida albicans-caused arthritic inflammation. *Int Immunopharmacol*. 2005;5(6):1049-56.
- Cal K. Skin penetration of terpenes from essential oils and topical vehicles. *Planta Med* 2006;72(4):311-6.
- Nokhodchi A, Sharabiani K, Rashidi MR, Ghafourian T. The effect of terpene concentrations on the skin penetration of diclofenac sodium. *Int J Pharm* 2007;335(1-2):97-105.
- Arunkumar S, Shivakumar HN, Narasimha Murthy S. Effect of terpenes on transdermal iontophoretic delivery of diclofenac potassium under constant voltage. *Pharm Dev Technol* 2018;23(8):806-814. doi: 10.1080/10837450.2017.1369110. Epub 2017 Aug 31.
- Chua ME, Park JH, Castillo JC, Morales ML. Terpene compound drug as medical expulsive therapy for ureterolithiasis: a meta-analysis. *Urolithiasis* 2013;41(2):143-51. doi: 10.1007/s00240-012-0538-3.
- Mukamel E, Engelstein D, Simon D. The value of Rowatinex in the treatment of ureterolithiasis. *J Urol* 1992;98(1):31-33.
- Romics I, Siller G, Kohnen R. A special terpene combination (Rowatinex) improves stone clearance after extracorporeal shockwave lithotripsy in urolithiasis patients: a results of a placebo-controlled randomized trial. *Urol Int* 2010;86(1):102-109.
- Faragi G, Mulerad M, Rub R. Prospective comparative study Rowatinex and Alfuzosin in treatment urolithiasis the lower segment of the ureter. *Eur Urol Suppl*. 2008;7(8):149.
- Сивков А.В., Черепанова Е.В., Шадеркина В.А. Применение фитопрепаратов на основе терпенов при мочекаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2011;(1):69-72.
- Руденко В.И., Иннояттов Ж.Ш., Перекалина А.Н. Растительный препарат «Роватинекс» в лечении больных мочекаменной болезнью. Материалы XIV конгресса Российского общества урологов. Саратов. 2014 год. С. 110-111.
- Chen J, Hou XF, Wang G, Zhong QX, Liu Y, Qiu HH, et al. Terpene glycoside component from Moutan Cortex ameliorates diabetic nephropathy by regulating endoplasmic reticulum stress-related inflammatory responses. *J Ethnopharmacol* 2016;193:433-444. doi: 10.1016/j.jep.2016.09.043.
- Lee CB, Ha US, Lee SJ, Kim SW, Cho YH. Preliminary experience with a terpene mixture versus ibuprofen for treatment of category III chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *World J Urol* 2006;24(1):55-60.

REFERENCES (14-15)

- Sivkov A.V., Cherepanova E.V., Shaderkina V.A. Primenenie fitopreparatov na osnove terpenov pri mochekamennoj bolezni. [The use of herbal ingredients on the basis of terpenes in the treatment of urolithiasis]. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya urologiya*. 2011;(1):69-72 (In Russian)
- Rudenko V.I., Innoyatov ZH.SH., Perekalina A.N. Rastitel'nyj preparat «Rovatinex» v lechenii bol'nyh mochekamennoj boleznyu. [Herbal preparation "Rovatinex" in the treatment of patients with urolithiasis]. Materialy HIV kongressa Rossijskogo obshchestva urologov. Saratov. 2014 god. S. 110-111 (In Russian)